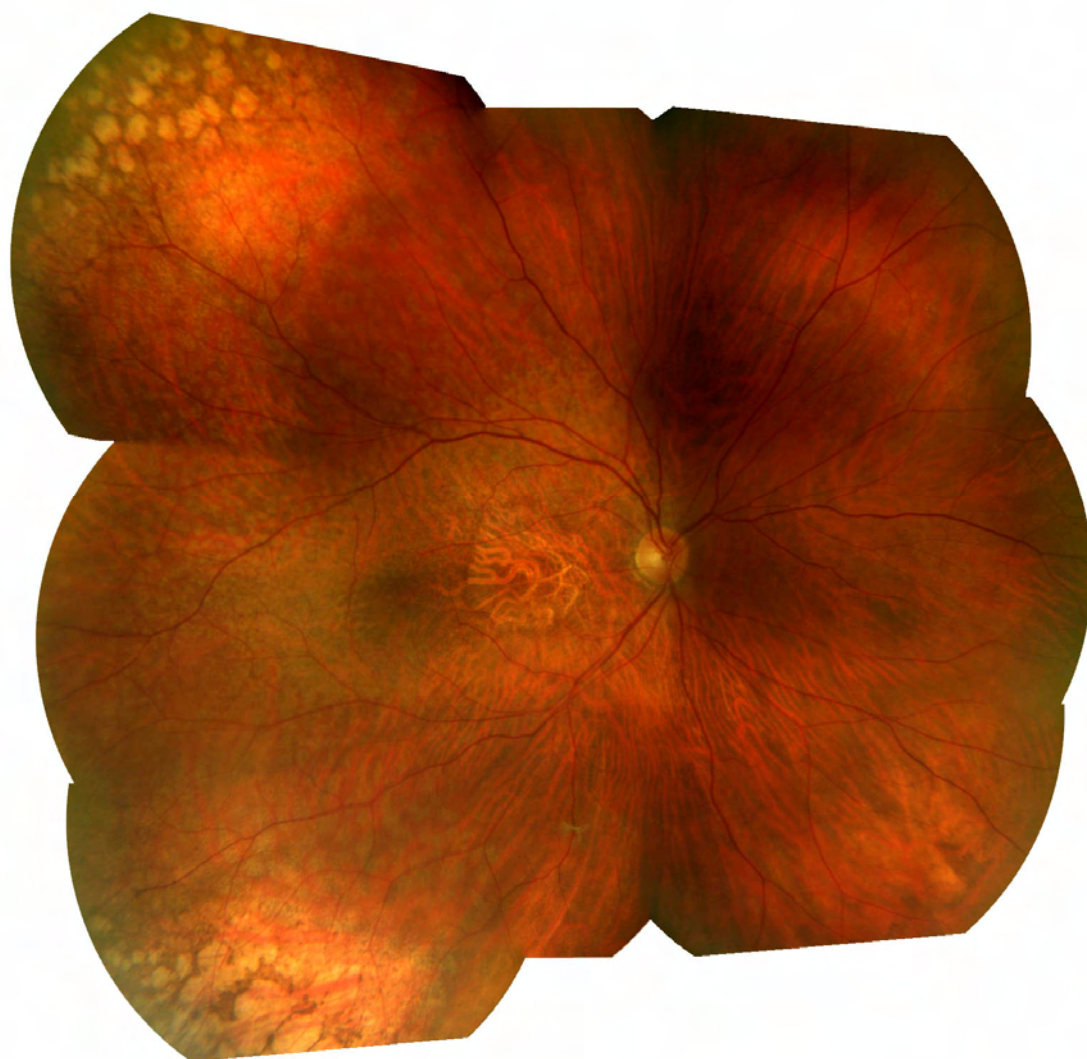


# Atrophie maculaire extensive, drusen, pseudodrusen et dégénérescence pavimenteuse

**Dr Bernard PUECH** bpuech@nordnet.fr  
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie  
Hôpital Roger Salengro.  
LILLE FRANCE

**MIM NUMBER OMIM:** Non attribué.

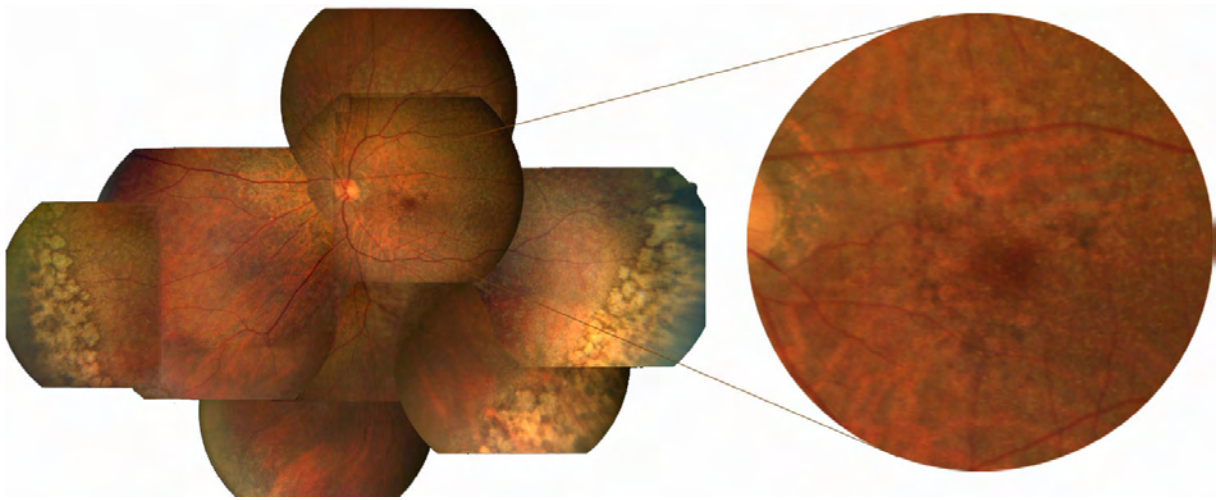
**Synonymes :** Atrophie maculaire, drusen, pseudo drusen et trous de Weber, Extensive Macular Atrophy with Pseudodrusen-like appearance, EMAP.



**Fig 1 :** Homme de 59 ans avec maculopathie bilatérale, baisse de vision depuis 6 ans. 1/20 ODG. Pas d'antécédents familiaux. Atrophie géographique maculaire, drusen réticulées et trous de Weber ou « paving stone » périphérique.

**Généralités:** Dystrophie rétinienne tardive avec maculopathie sévère décrite pour la première fois en 2009 (4). L'affection commence insidieusement en fin de quatrième décennie avec baisse d'acuité visuelle de loin, photophobie, gêne à l'adaptation à l'obscurité et trouble de la

vision des couleurs elle évolue en quelques années vers une atrophie maculaire chorio-rétinienne étendue et une perte de l'acuité visuelle centrale.



**Fig. 2:** Patiente de 52 ans en 2000, vient pour baisse d'acuité visuelle progressive avec gêne nocturne. L'acuité visuelle est encore de 8/10<sup>ème</sup> à droite et 7/10<sup>ème</sup> à gauche. Migrations pigmentaires pérимaculaires précurseurs de drusen, quelque drusen miliars à peine visibles en temporal de la macula pseudodrusen du pôle postérieur et lésions périphériques déjà présentes. Angiographie en fig. 5. Epreuves fonctionnelles en fig. 7. En 2007, l'acuité est de 1/20<sup>ème</sup> ODG et l'atrophie aréolaire s'est constituée fig. 12.

L'affection est probablement autosomique récessive mais l'apparition de la maladie étant très tardive les différentes enquêtes génétiques n'ont pas permis d'écarter formellement une transmission autosomique dominante à pénétrance et expression variables. L'incidence est également difficile à estimer puisque la maladie est souvent non diagnostiquée et confondue aux autres atrophies aréolaires géographiques liées à l'âge.

## 2 Aspect clinique :

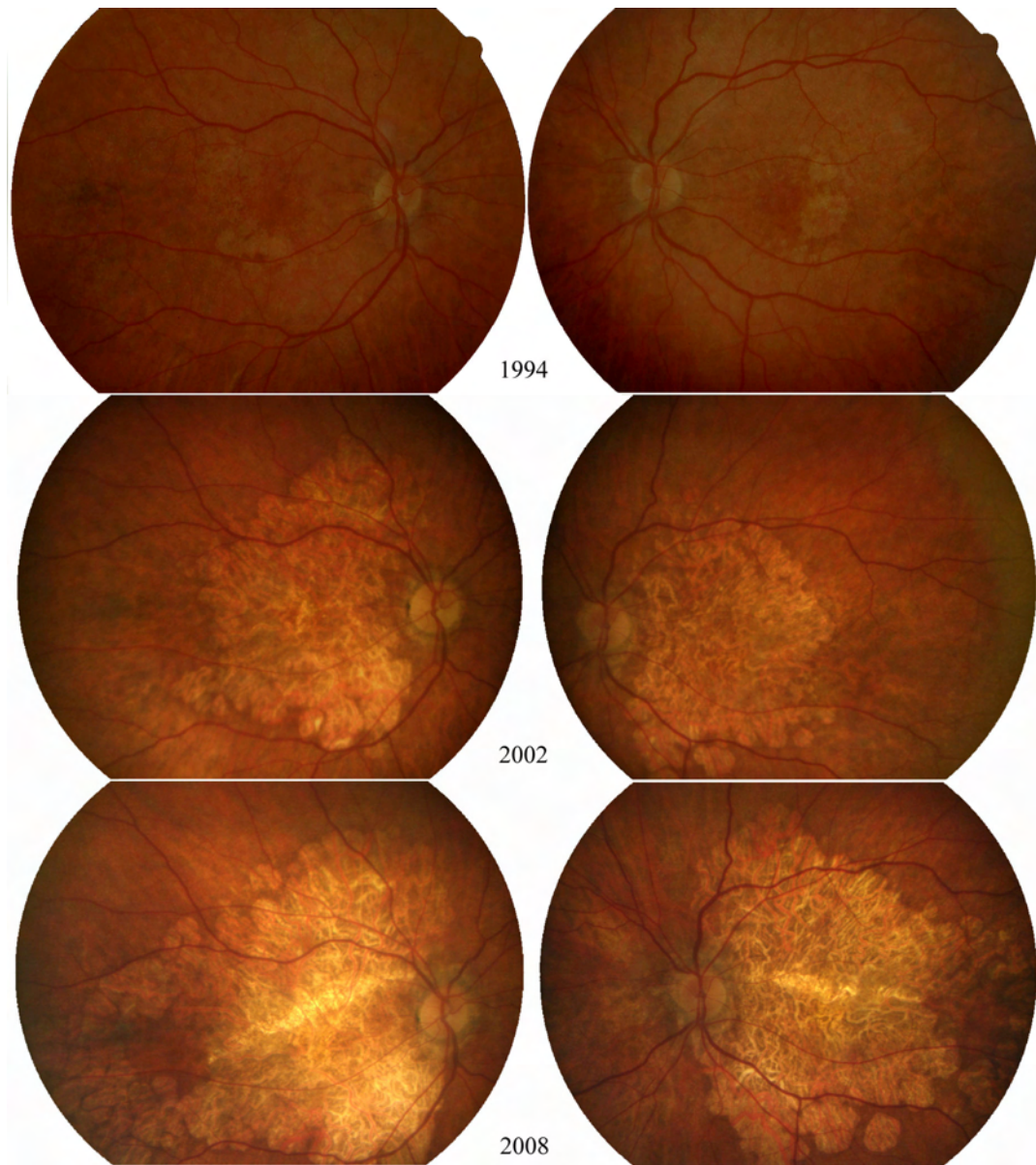
La maladie apparaît vers la cinquantaine, sa découverte peut être faite lors d'un examen systématique de la vue mais le plus souvent il s'agit d'un examen secondaire à une baisse d'acuité visuelle handicapante.

Les lésions rétinienne observées comprennent quatre volets :

- les micro-drusen maculaires
- l'atrophie aréolaire extensive
- les pseudo drusen du pôle postérieur
- les trous de Weber en périphérie.

Les lésions maculaires du début sont constituées de minuscules ponctuations blanches débordant un peu l'aire maculaire et évoquant des très fins drusen (small hard drusen). Ces fins drusen sont associés à un remaniement discret de l'épithélium pigmenté maculaire sans atrophie aréolaire visible (fig. 4). Autour de ce remaniement maculaire, la rétine du pôle postérieur qui apparaît dépigmentée est le siège de pseudo-drusen ou druses réticulaires qui peuvent être soit localisées en plages assez restreintes soit étendues à l'ensemble du pôle postérieur. Il s'agit de multiples taches d'aspect grisâtre plus ou moins confluentes (1, 2, 8, 5). Ces taches sont particulièrement visibles en anérythre et en angiographie fluorescéinique où elles donnent un aspect rétinien pommelé ou réticulé (fig. 5). En extrême périphérie, quatrième volet des lésions rétinienne, de petites plages d'atrophie chorio-rétiniennes plus ou moins confluentes encerclent partiellement la périphérie. Elles évoquent les trous de Weber et sont

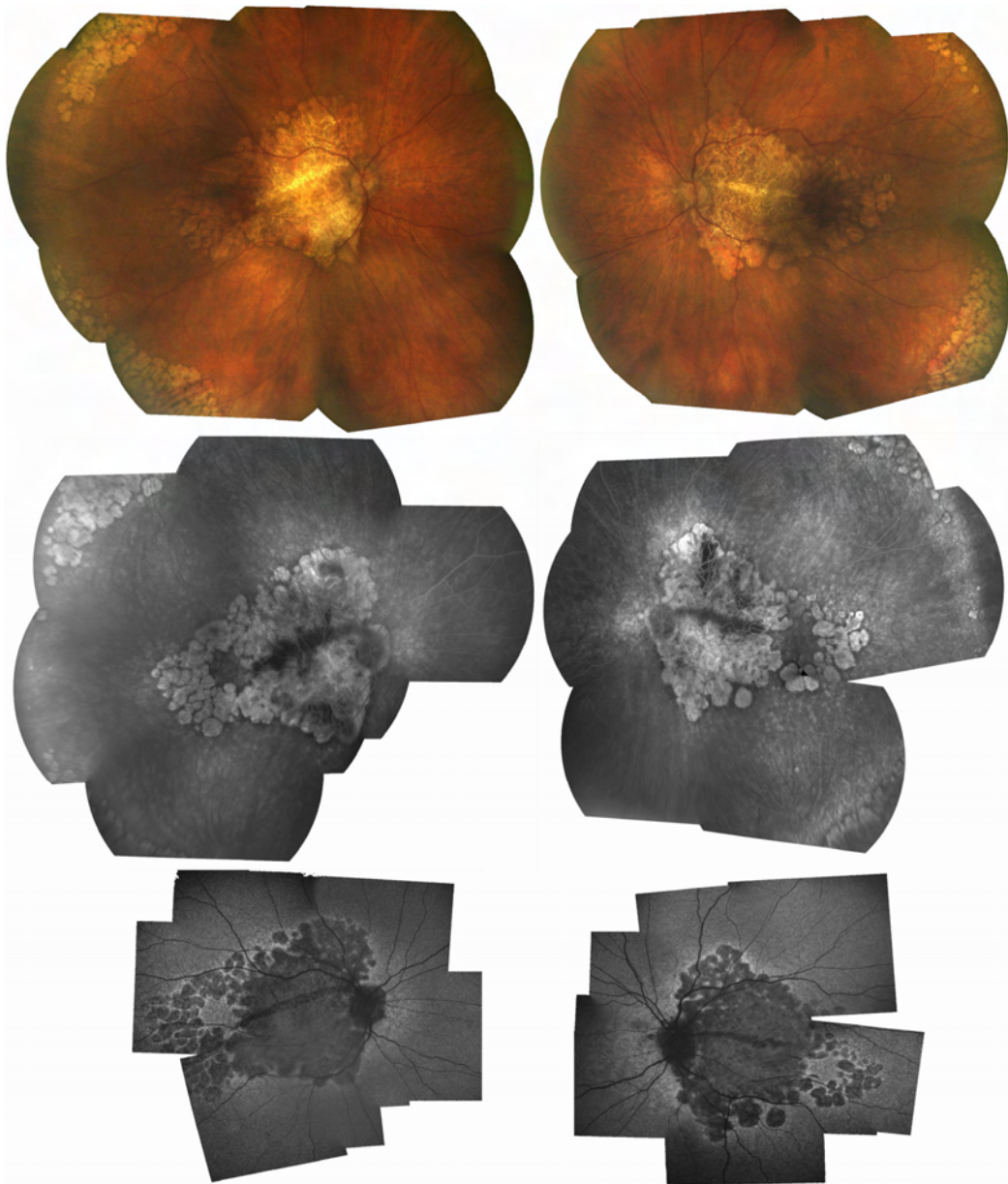
communément décrites en « paving-stone ». Puis, très rapidement, en trois ou quatre ans de petites plages d'atrophie chorioretiniennes apparaissent en para fovéolaire ; ces plages s'élargissent et englobent la macula puis le pôle postérieur.



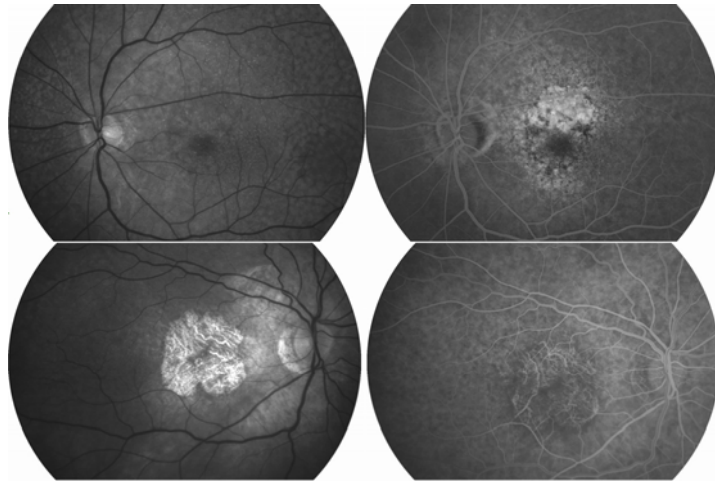
**Fig. 3:** Patiente de 45 ans en 1994. Scotome central relatif et baisse d'acuité visuelle progressive. 6/10 ODG, photophobie, gêne nocturne et dyschromatopsie. Le père avait une mauvaise vision secondaire à des problèmes rétiniens dits vasculaires. En 2001 1/20 OD et 1/40 OG. L'ERG est diminué dans ses composantes photopiques et scotopiques. En 2008, l'ERG scotopique s'altère, l'onde B2 atteint 55 $\mu$ V ODG alors que l'onde B1 en photopique conserve une amplitude de 50 $\mu$ V. L'EOG a un rapport de Arden de 172 OD et 185 OG.

Au stade d'état, l'atrophie aréolaire est large de quatre à cinq diamètres papillaires (fig. 1, 2, 3) et son extension continue fini par englober la papille (fig. 3). Les bords de cette atrophie ont un aspect polycyclique d'où semblent se détacher de petites lésions arrondies qui correspondent à l'extension de la lésion.





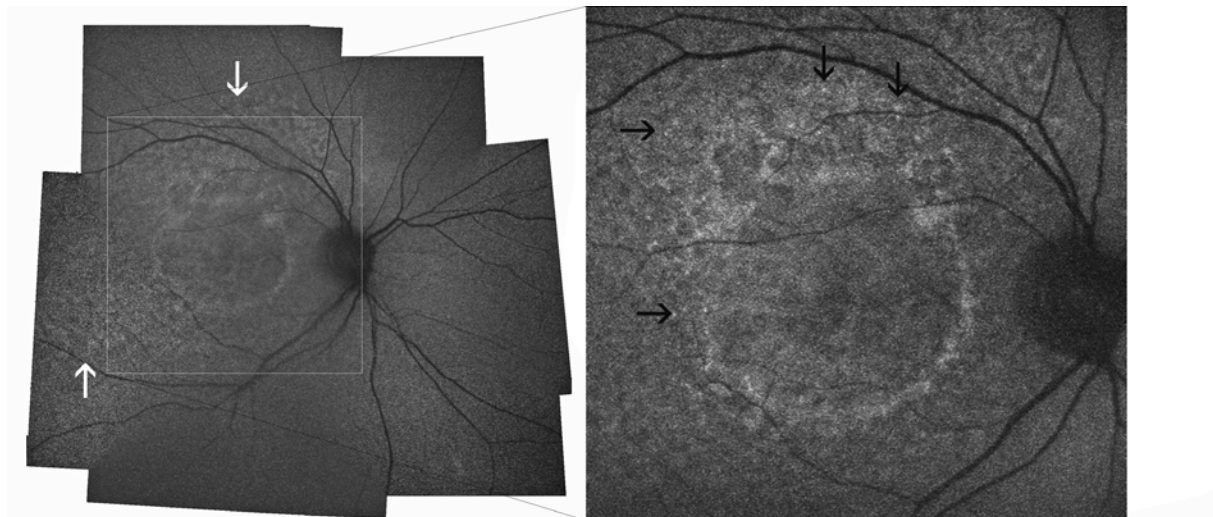
**Fig. 3:** Patiente de la fig. 2. Différents aspects ophtalmoscopique, angiographique et autofluorescence. Une rupture de la membrane de Bruch apparue une dizaine d'année après le début de l'affection, traverse la macula de part en part des deux cotés, sans néo vaisseau visible ni complication hémorragique.



**Fig. 4 :** Les clichés du haut correspondent au début de la maladie : Les micro-drusen maculaires et les pseudo- drusen en plage sus-maculaire qui donnent l' aspect pommelé ou réticulé de la rétine. L'atrophie chorioretinienne plus visible sur le cliché angiographique de droite débute en sus maculaire alors que la vision est encore de 7/10<sup>ème</sup> (patiente de la figure 2). Sur les clichés du bas, 15 ans après, on observe une atrophie aréolaire maculaire étendue, les pseudo-drusen sont nettement visibles en angiographie sur l'image inférieure droite et des lésions de « paving stone » en périphérie peuvent être observées sur la fig. 7 qui correspond au fond d'œil de la même patiente.

### 3 Examens complémentaires indispensables :

#### 3.1 Autofluorescence

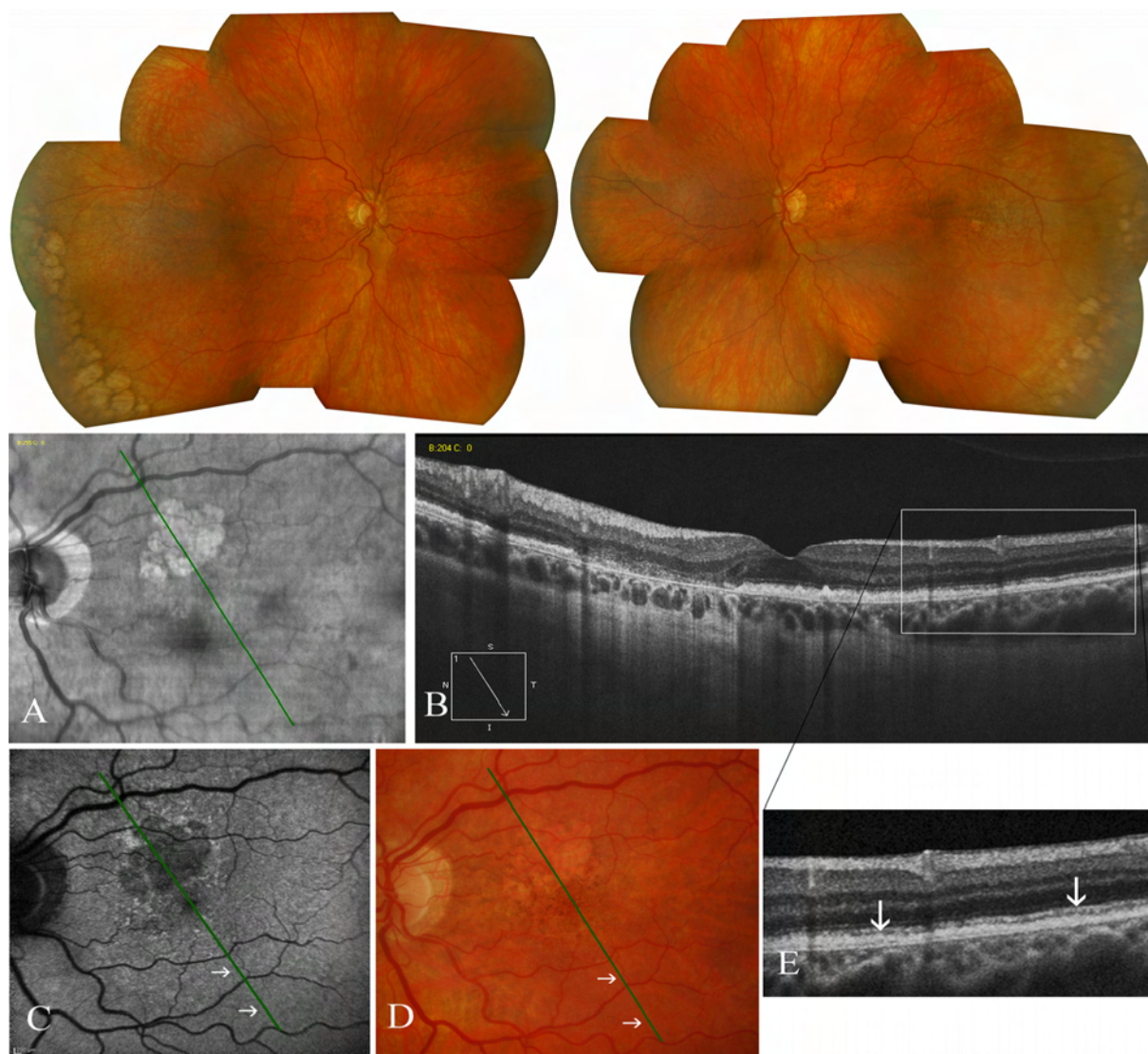


**Fig. 5:** Autofluorescence du pôle postérieur chez un homme de 58ans avec EMAP. L'affection a débuté à 52 ans, l'acuité est de 1/40<sup>ème</sup> pour l'œil droit et 1/20<sup>ème</sup> à gauche. Il existe une atrophie aréolaire maculaire avec berges hyperfluorescentes. On trouve autour de la lésion maculaire un remaniement pommelé de la fluorescence du pôle postérieur en regard des pseudo-drusen (flèches blanches). Les micro drusen poussiéreuses (small hart drusen) qui précèdent habituellement l'atrophie aréolaire sont hyperfluorescentes et encore visibles autour de l'atrophie (flèches noires).

Les microdrusen maculaires du début sont autofluorescents, on les observe sur les bords de l'atrophie aréolaire maculaire. L'atrophie aréolaire maculaire correspond en autofluorescence à une plage d'hypofluorescence plus ou moins étendue centrée sur la macula et les berges sont hyperfluorescentes. L'hypofluorescence maculaire va s'accroître au fur et à mesure que l'atrophie chorioretinienne se constitue. En dehors de ces lésions centrales, les pseudo-drusen du pôle postérieur correspondent en autofluorescence à un pommelé constitué de petites plages hypofluorescentes entourées d'un liseré hyperfluorescent (fig.5). Les ruptures de la membrane de Bruch sont hypofluorescentes. (fig. 3, 9, 10, 12)

### 3.2. OCT spectral

L'amincissement rétinien central est évident et les pseudo-drusen autour de la lésion sont difficilement discernables (fig.6). Les différentes couches rétinienne maculaires disparaissent progressivement. Lorsque la membrane de Bruch a disparu le signal choroïdien sous jacent est amplifié. Les microdrusen du pôle postérieur peuvent être observées au stade de début et sont au niveau de la membrane de Bruch.

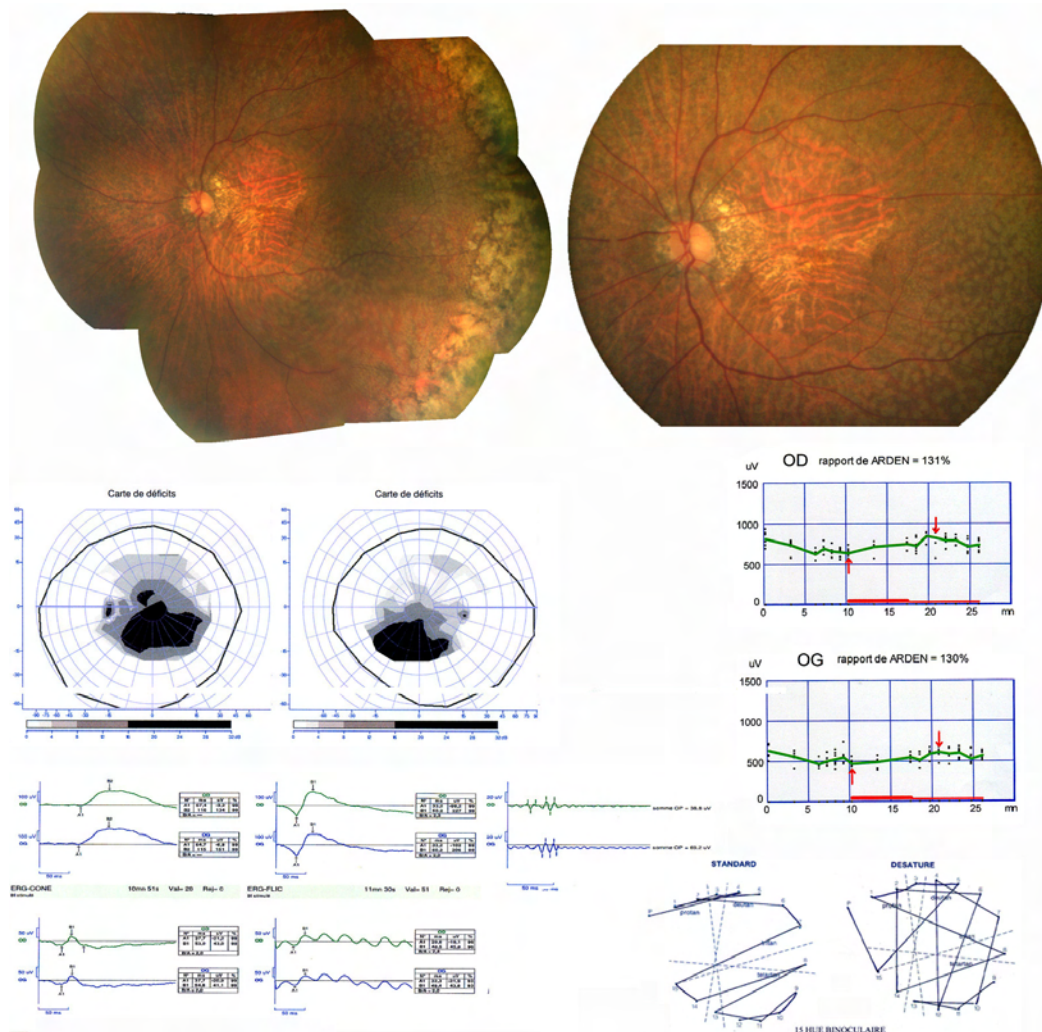


**Fig. 6 :** Patiente de 62 ans avec EMAP. Atrophie aréolaire centrale d'apparition récente, l'acuité est encore à 6/10<sup>ème</sup> à droite et 8/10<sup>ème</sup> à gauche. On note de fins drusen maculaires des pseudodrusen nettement visibles sur le cliché en autofluorescence (C) ainsi qu'une dégénérescence pavimenteuse en périphérie (photomontages). A l'OCT, sur les berges de la macula, au niveau des pseudo-drusen, la couche de jonction Segment externe/Epithélium pigmenté (membrane de Verhoeff) est épaissie et granuleuse (flèches en E). La couche de jonction seg.int./seg.ext. est présente mais désorganisée (B et E).

**3.3 Angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.** L'angiographie fluorescéinique montre au tout début de la maladie un remaniement maculaire diffus et pigmenté avec parfois un début d'atrophie chorioretinienne para-fovéolaire (fig. 5 B); puis l'atrophie chorioretinienne s'étend à toute la macula et prend un aspect aréolaire (fig. 5 D). Juste après l'injection de fluorescéine, on note au niveau de l'atrophie chorioretinienne maculaire, aux



temps très précoces une zone centrale hypofluorescente, tandis qu'au temps un peu plus tardifs cette même zone devient hyperfluorescente par effet fenêtré, ce qui correspond à une zone où la choriocapillaire a disparu. Autour de la lésion maculaire les pseudo-drusen ne présentent pas d'hyperfluorescence fluorescéinique et restent curieusement sombres (Arnold). L'aspect angiographique pommelé persiste cependant avec imprégnation des plages de fused cluster of small hard drusen (fig. 4, 5).



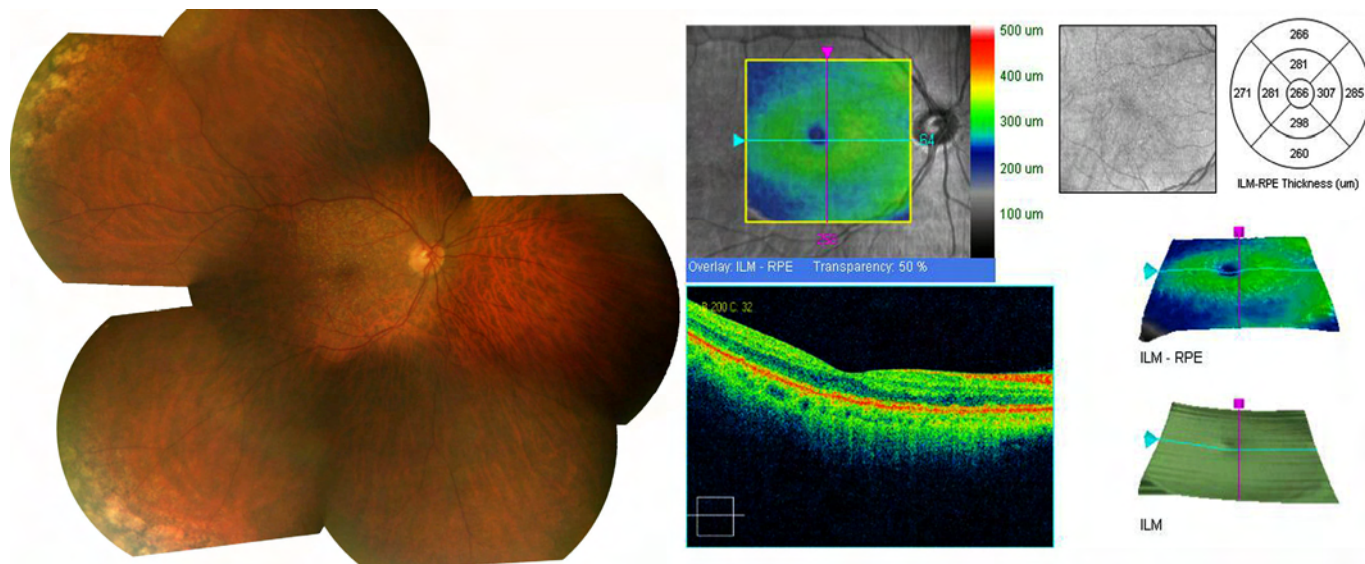
**Fig. 7:** Patientte des fig. 2 et 4. Il existe un scotome central profond, une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune. L'ERG plein champ est diminué avec des amplitudes à 50% de la normale. L'EOG est également altéré.

### 3.4. Examens fonctionnels

L'altération de la vision des couleurs est d'axe bleu-jaune mais d'autres altérations peuvent être observées soit globale sans axe ou beaucoup plus rarement d'axe rouge-vert (fig. 7). L'atrophie aréolaire donne rapidement un scotome central absolu plus ou moins étendu (de 10 à 30° de part et d'autre du point de fixation) alors que le champ visuel périphérique est respecté, en particulier l'isoptère d'extrême périphérie malgré les trous de Weber.

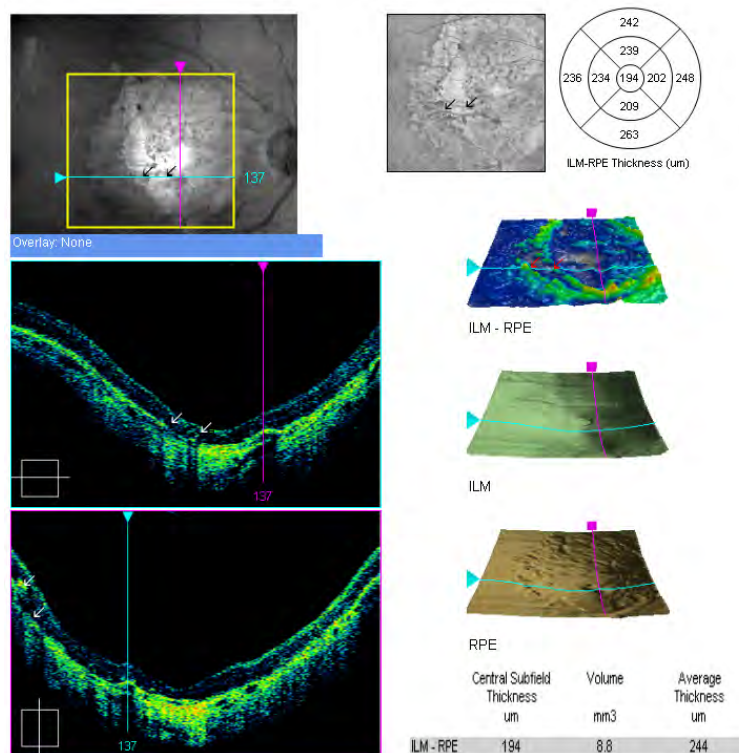
### 3.5. Apport de l'Electrophysiologie

L'ERG plein champ peut être trouvé normal au début mais il est plus souvent diminué en scotopique ainsi qu'en photopique et de façon plus ou moins majeure selon le stade de la maladie (fig. 4). A noter que l'amplitude des réponses à l'ERG scotopique a tendance à se normaliser après deux heures d'adaptation chez certains patients. L'EOG n'est pas spécifique il est normal au début mais s'altère avec l'évolution.



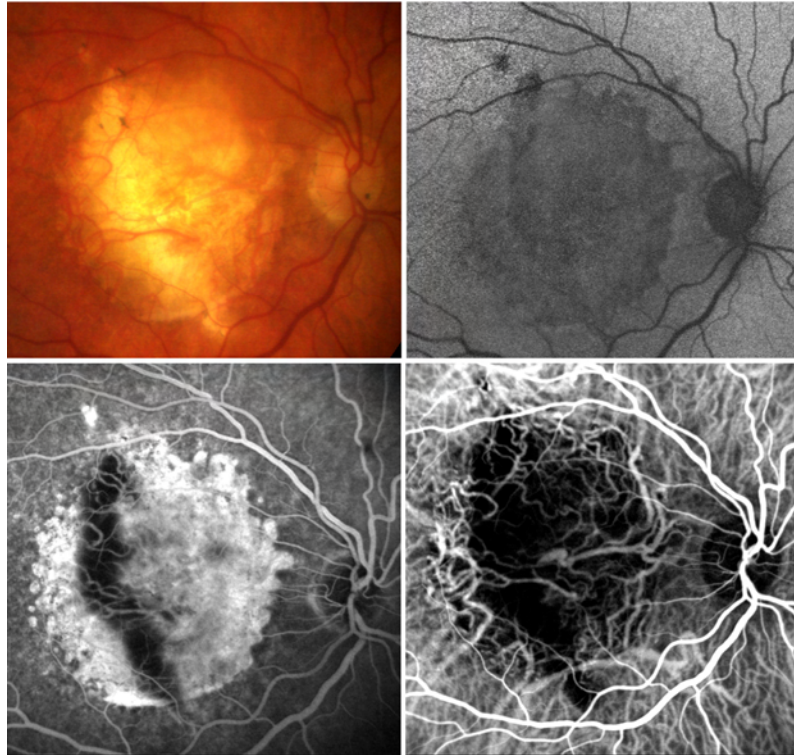
**Fig. 8:** Patiente de 48 ans 3/10<sup>ème</sup> OD, 8/10<sup>ème</sup> OG. Forme de début. Il existe déjà une diminution de l'entonnoir fovéolaire, un amincissement, une irrégularité de surface et d'épaisseur de la couche formée par les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire.

L'adaptation à l'obscurité est altérée avec une élévation de la courbe et une disparition du point alpha (4). Cette altération confirme la gêne à la vision nocturne ressentie par le patient, mais cette dernière est bien moins gênante que la véritable nyctalopie.





**Fig. 9:** Patiente de 55 ans, début de l'affection à 48 ans. OCT avec rupture de la membrane de Bruch, amincissement maculaire considérable et signal de la couche choroïdienne augmenté en regard de l'atrophie aréolaire.



**Fig. 10:** Patiente de la fig. 9. La rupture de la membrane de Bruch est plus évidente sur les différents clichés d'autofluorescence, et en angiographie à la fluorescéine (cliché bas gauche) ou à l'indocyanine (cliché bas droite).

#### 4. Evolution et pronostic visuel.

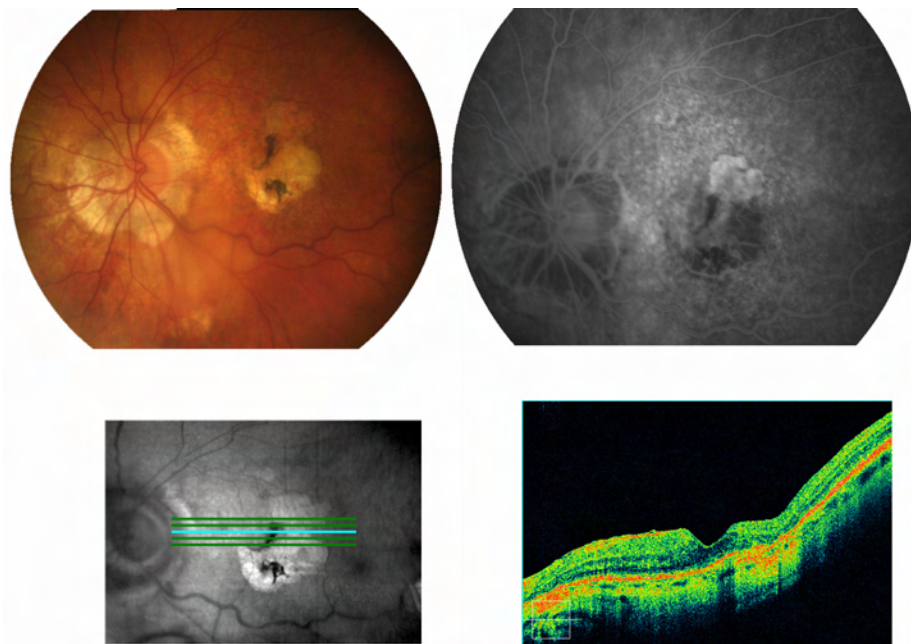
4.1. Le pronostic visuel est sombre, puisque l'atrophie maculaire s'étend progressivement à l'ensemble du pôle postérieur, jusqu'aux vaisseaux rétinien temporaux, jusqu'à la papille et même au-delà.

4.2 La perte du tissu rétinien est responsable d'un large scotome central profond et bilatéral de 15° de part et d'autre du point de fixation, ce qui se traduit par une cécité légale (acuité située entre 20/100<sup>ème</sup> et 20/400<sup>ème</sup>). Ce type d'amblyopie échappant à toute rééducation basse vision.

#### 5. Formes atypiques

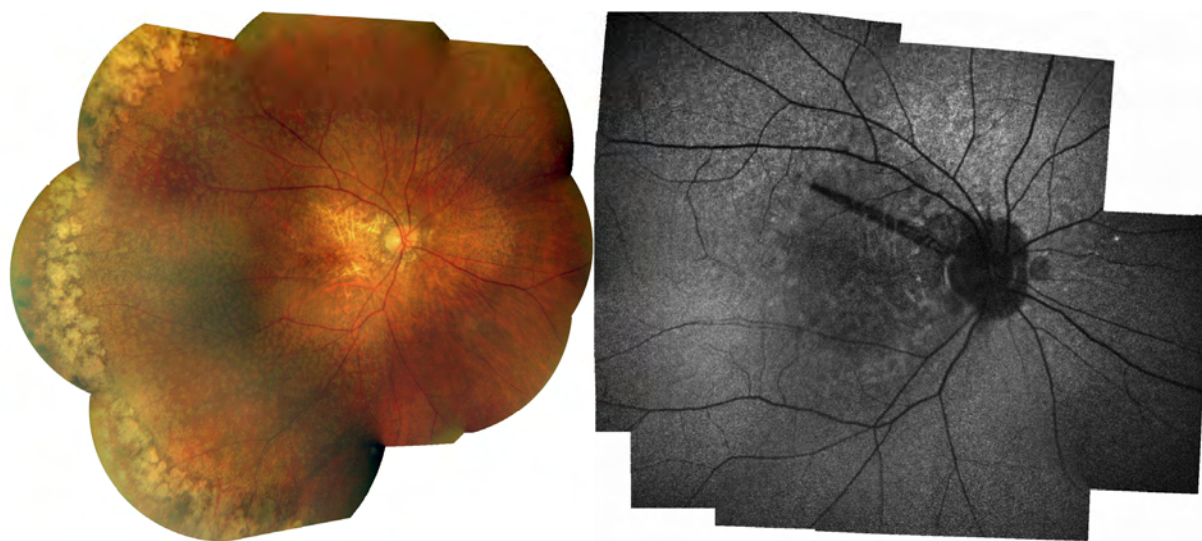
Il est possible que l'affection puisse s'exprimer de façon atypique ou plus ou moins précoce ou plus ou moins sévère. Dans ces cas le diagnostic différentiel avec l'atrophie aréolaire des dégénérescences maculaires sèches liées à l'âge se fera sur l'évolution rapide de la maladie et l'étendue des lésions.

**6. Lésions associées:** Nous n'avons trouvé aucune association d'ordre général. La maladie est souvent associée mais de façon probablement fortuite à une myopie de type moyenne (-0,5 to -5,00).



**Fig. 11:** Patiente de la fig. 9. Œil gauche déchirure de l'EP avec décalage de toutes les couches rétinienne à l'OCT.

Les complications néovasculaires n'ont pas été observées sur nos patients mais elles apparaissent possibles. Sur trois de nos patients nous avons constaté des ruptures importantes de la membrane de Bruch le plus souvent en plein pôle postérieur sans complication néovasculaire (Fig. 3, 9, 10, 11, 12).



**Fig. 12:** Patiente de la fig. 4. L'atrophie aréolaire s'est constituée et une rupture linéaire de la membrane de Bruch sans complication hémorragique épargne la fovéa sur l'œil droit.

**8. Diagnostic et diagnostic différentiel** Le diagnostic est fait sur les quatre critères principaux, sur l'évolution assez rapide en quelques années et sur les complications éventuelles des autres atrophies aréolaires centrales. L'EMAP est facilement distinguée des cone-rod dystrophies par l'absence de pigmentation ostéoblastique et l'électrorétinogramme (7), de la dystrophie pseudo inflammatoire de Sorsby par son absence de dépôts rétiens et de complications néovasculaires, de la dystrophie de la Caroline du Nord qui est peu évolutive et présente dès la première enfance (9), de l'atrophie aréolaire centrale de Sorsby (CACD) qui après une disparition progressive de l'épithélium pigmenté du pôle

postérieur donne une atrophie aréolaire arrondie aux bords nets non polycycliques, plus localisée et qui évolue sur plusieurs décennies (3, 10, 11), de la Late Onset Retinal Degeneration (L-ORD) dont les plages atrophiques périphériques sont plus étendues que le paving-stone et avancent progressivement vers le pôle postérieur (6, 12) et de l'atrophie géographique liée à l'âge qui apparaît plus tard et qui est souvent associée à un soulèvement maculaire avec matériel vitellin.

**Traitement :** Il n'y a pas de traitement pour cette affection. L'efficacité des compléments alimentaires n'a pas été prouvée mais ils peuvent être prescrits.

**Conclusion :** L'EMAP correspond à une atrophie aréolaire maculaire de type géographique associée à une mauvaise vision nocturne, aux pseudo-drusen et à une dégénérescence périphérique de type « paving-stone ». Son évolution sévère conduit en quelques années à un état de cécité légale.

**Ce qu'il faut retenir pour l'EMAP :**

- L'EMAP est une nouvelle entité maculaire rétinienne.
- L'affection est probablement héréditaire. Autosomique récessive ou dominante?
- Elle est assez proche et souvent confondue aux dégénérescences maculaires liées à l'âge.
- Elle apparaît un peu plus précocement en fin de quatrième décennie.
- Son évolution est liée à l'atrophie maculaire et aux ruptures de la membrane de Bruch.
- Elle se termine par la perte de toute activité professionnelle et un état de cécité légale.
- Le locus du gène n'est pas encore localisé.
- Il n'y a pas de traitement spécifique.

**Bibliographie:**

- 1) Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995;15:183–191.
- 2) Arnold, JJ; Quaranta, M; Soubrane, G; Sarks, SH; Coscas, G. Indocyanine green angiography of drusen. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:344–356.
- 3) Ashton N.: Central areolar choroidal sclerosis: a histo-pathological study. *Br J Ophthalmol* 37:140. 1953
- 4) Hamel, C ; Meunier I ; Arndt C; Ben Salah S; Lopez S; Bazalgette C; Zanlonghi X; Arnaud B; Defoort-Dhellemmes S; and Puech B. Extensive macular atrophy with pseudodrusen-like appearance: a new clinical entity.; *AJO* 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19181301>
- 5) Klein R ; Meuer SM; Knudtson MD ; Iyengar SK ; and Koblin Klein BE. The Epidemiology of Retinal Reticular Drusen *Am J Ophthalmol.* Author manuscript; available in PMC 2009 February 1.
- 6) Kuntz CA, Jacobson SG, Cideciyan AV, et al. Sub-retinal pigment epithelial deposits in a dominant late-onset retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1772–1782.



- 7) Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, Moore AT. Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Surv Ophthalmol* 2006.
- 8) Mimoun, G; Soubrane, G; Coscas, G. [Macular drusen]. *J Fr Ophtalmol*. 1990;13:511–530
- 9) Small KW, Puech B, Mullen L, Yelchits S. North Carolina macular dystrophy phenotype in France maps to the MCDR1 locus. *Mol Vis* 1997;3:1.
- 10) Sorsby A. The dystrophies of the macula *Brit J. Ophthal* 24 469-533 1940)
- 11) Sorsby, A.; Mason, M. E. J.; Gardner, N. : A fundus dystrophy with unusual features (late onset and dominant inheritance of a central retinal lesion showing oedema, haemorrhage and exudates developing into generalized choroidal atrophy with massive pigment proliferation). *Brit. J. Ophthal*. 33: 67-97, 1949.
- 12) Styles CJ, Dhillon B, Wright AF. The diagnosis of autosomal dominant late-onset retinal degeneration in two sisters. *Eye*2003;17:530 –532.51:232–258.